

**Das Verhalten des Leberglykogen
unter Nembutalnarkose**

Untersuchungen am Hund an der Leber in situ.

Josef Weigl

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0050

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. K. Kramer)

Das Verhalten des Leberglykogen unter Nembutalnarkose

Untersuchungen am Hund an der Leber in situ.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Josef Weigl

aus Tirschenreuth

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kramer

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.1974

Seit den Arbeiten von Meyerhof und Cori geht man von der Annahme aus, daß Blutmilchsäure in Leberglykogen verwandelt werden kann. Der Beweis war in Serienversuchen an der weißen Ratte erbracht worden. An großen Tieren in Narkose aber hatten Laktatinfusionen keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt (Abramson und Eggleton 1927, Hines et al. 1928, Lundsgaard et al. 1936). Ein depressiver Einfluß der Narkosemittel auf die Glykogenbildung in der Leber war nicht auszuschließen. Nachdem in unserem Laboratorium an Hunden in Narkose gezeigt worden war (Kramer et al. 1971), daß infundiertes Laktat durch die Leber bei linearem Anstieg des Sauerstoffverbrauches der Leber extrahiert wurde, war es gerechtfertigt, anzunehmen, daß aus Laktat Glukose oder Glykogen gebildet wurde. Um Aussagen über Veränderungen des Glykogengehaltes der Hundeleber machen zu können, war es notwendig, den Einfluß des verwendeten Narkosemittels auf das Leberglykogen festzustellen. Die vorliegende Arbeit soll das Ausmaß der Narkosewirkung klären.

Methodik

Die Versuche wurden an gut genährten Bastardhunden mit einem Körpergewicht von 15 - 35 kg ausgeführt. Um das Verhalten des Leberglykogen unter Nembutalnarkose verfolgen zu können, wurden in 8 Versuchen fortlaufend im Abstand von 1 Stunde Proben aus der Leber in situ entnommen. Zur Darstellung der Glykogenverteilung über die Leber wurden an 4 getöteten Tieren unmittelbar nacheinander Proben aus dem exzidierten Organ entnommen.

Probeentnahme aus der Leber in situ

Die Tiere wurden mit Pentobarbital - Natrium (Nembutal der Firma Abbot) in einer Dosis von 25 - 30 mg / kg Körpergewicht narkotisiert. Zur Erleichterung der Atmung wurde tracheal intubiert. In eine Arteria femoralis wurde ein Katheter zur kontinuierlichen Blutdruckmessung (Statham) eingeführt. Zudem waren alle 30 Minuten Blutproben (3 - 5 ml) zur Bestimmung von Blutglukose, Hämatokrit, SGOT und SGPT zu entnehmen. Über einen Katheter in der entsprechenden Vena femoralis konnte bei Bedarf Nembutal, im Durchschnitt 2 mg/kg Körpergewicht 4 Stunden nach Narkosebeginn, nachdosiert werden. In 2 Versuchen wurde zusätzlich Propanolol injiziert, wobei 1 mg/kg Körpergewicht sofort nach Freilegung der Vena femoralis und 0.5 mg / kg Körpergewicht 3.5 Stunden später nach einem Aludrintest gegeben wurden. Zur Entnahme von Gewebe aus der Leber in situ wurde das Abdomen längs der Linea alba mit dem Hochfrequenzkoagulator eröffnet. Im Abstand von einer Stunde wurde jeweils aus einem intakten

Leberlappen eine Gewebprobe zur Glykogenbestimmung entnommen. Zur Probeentnahme (Abb. 1) wurde die Leber mit dem Stanzzylinder (1) durchstoßen und das ausgestanzte Gewebe durch den Unterdruck, der mittels einer 50 ml Spritze (5) erzeugt wurde, in den PVC-Schlauch (4) gesaugt. Um eine Blutung zu verhindern, wurde der metallene Stanzzylinder mit dem Hochfrequenzkoagulator verbunden und die Wunde 1 Sekunde lang verschorft. Daraufhin wurde der PVC-Schlauch von Stanzmesser und Spritze gelöst. Die Leberprobe wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aus dem Schlauch gespült, wobei sie von Blutresten gereinigt wurde, und in ein mit 3 ml 30-prozentiger Kalilauge gefülltes Sorvall-Zentrifugenglas gelegt und gewogen. Der Abzug des Leerwertes ergab das Probengewicht.

Probenentnahme aus der exzidierten Leber

Die Tiere wurden mit dem Schußapparat getötet. Innerhalb von durchschnittlich 2 Minuten wurde die Leber exzidiert. Daraufhin wurden unmittelbar nacheinander Gewebsstücke aus den verschiedenen Leberlappen entnommen. Es wurden die Glykogenkonzentration nach der Methode von Pfeleiderer und der Wassergehalt durch Gefriertrocknen bis zur doppelten Gewichtskonstanz bestimmt.

Biochemische Bestimmungsmethoden

1. Bestimmung des Leberglykogen nach der Methode von Pfeleiderer

1. a. Aufschluß des Gewebes

Man erhitzt das Lebergewebe in 3 ml 30-prozentiger Kalilauge 15 Minuten lang im siedenden Wasserbad, setzt 3 ml

reinen, 99-prozentigen Alkohol zu, läßt kurz aufkochen und kühlt die Probe im Eisbad auf Raumtemperatur ab.

1.b. Glykogenabscheidung

Um aus dem entstandenen Niederschlag das Glykogen abzuscheiden, zentrifugiert man die Probe 15 Minuten lang in einer Sorvall-Zentrifuge bei 15.000 Umdrehungen /Minute, dekantiert vorsichtig den Überstand und gibt 3 ml 99-prozentigen Alkohol dazu. Diesen Vorgang wiederholt man dreimal. Nach dem letzten Zentrifugieren läßt man den nach dem Dekantieren noch verbliebenen Überstand im Wasserbad abdampfen und kühlt die Probe im Eisbad auf Raumtemperatur ab.

1.c. Glykogenaufspaltung

Man setzt 2 ml einer 2 normalen Schwefelsäure zu, läßt die Probe 150 Minuten im siedenden Wasserbad kochen und kühlt ab. Mit 2 normaler Natronlauge stellt man den pH zwischen 5 und 8 ein, füllt mit Aqua bidest auf 5 ml auf und kann den Glukosegehalt der Lösung enzymatisch nach der Glukose-Oxydase-Peroxydase-Methode bestimmen.

2. Bestimmung der Glukose (Blutglukose und zu Glukose aufgespaltenes Leberglykogen) nach der Methode von Bergmeyer und Bernt unter Verwendung des Technikon Autoanalyzers.

Prinzip: β -D Glukose + O_2 + H_2O $\xrightarrow{GOD}$ D-Gluconsäure + H_2O_2

H_2O_2 + o-Dianisidin $\xrightarrow{POD}$ Farbstoff + $2 H_2O$

Glukose wird durch die Glukose-Oxydase (GOD) zu Glukonolakton oxydiert, welches in wässriger Lösung in Glukonsäure übergeht.

Das hierbei entstehende Wasserstoffperoxyd hydriert in Gegenwart von Peroxydase (POD) o-Dianisidin zu einem braunen Farbstoff, der kalorimetrisch bei 440 nm gemessen werden kann. (Boehringer Test TC-M-III; Eichung: Boehringer Standard Prectiset Glukose)

3. Kontrolle der Glykogenbestimmung

Um die Genauigkeit der Glykogenbestimmung zu prüfen, war es notwendig, Glykogenstandard (Glykogen aus Kaninchenleber Reinheitsgrad I, Boehringer) zu analysieren. Ein Vergleich (Tab. 1) zwischen eingewogener und bestimmter Glykogenmenge zeigt in dem Bereich, in welchen die Glykogenwerte der Leberproben (5 - 20 mg) liegen, Abweichungen zwischen - 1.52 % und + 1.96 %.

4. Bestimmung der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT)

Prinzip: α -Ketoglutarat + Aspartat $\xrightarrow{\text{GOT}}$ Glutamat + Oxalazetat



Die GOT katalysiert die Übertragung des Stickstoff von Glutamat auf Oxalazetat. In Gegenwart der Malatdehydrogenase (MDH) wird Oxalazetat zu Malat reduziert, das Coenzym NADH zu NAD^+ oxydiert. Die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme wird durch die Extinktionsabnahme bestimmt und ist der GOT-Konzentration direkt proportional. (Merckotest GOT)

5. Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Prinzip: α -Ketoglutarat + Alanin $\xrightarrow{\text{GPT}}$ Glutamat + Pyruvat



Die GPT katalysiert die Übertragung des Stickstoff von Glutamat auf Pyruvat. In Gegenwart der Laktatdehydrogenase (LDH) wird Pyruvat zu Laktat reduziert, das Coenzym NADH zu NAD^+ oxy-

diert. Die Geschwindigkeit der NADH-Abnahme wird durch die Extinktionsabnahme bestimmt und ist der GPT-Konzentration direkt proportional. (Merckotest GPT)

Ergebnisse

1. Exzidierte Leber

1. a. Glykogenverteilung über die Hundeleber

Voraussetzung, um das Verhalten des Leberglykogen über mehrere Stunden am selben Tier durch wiederholte Probenentnahme verfolgen zu können, ist eine gleichmäßige Glykogenverteilung über die Leber.

Das Glykogen unterliegt in der exzidierten Leber einem Abbauprozess. Die Ergebnisse von 2 typischen Versuchen sind in Abbildung 2 dargestellt. In den ersten 10 Minuten nach der Exzision zeigt das Leberglykogen in Versuch N₁₃ eine Abnahme von 27.8 auf 18.7 mMol Glukose/100 gr Leberfeuchtgewicht, in Versuch N₁₄ eine Abnahme von 18.1 auf 10.6 mMol Glukose /100 gr Leberfeuchtgewicht. Der Abfall des Glykogen während der Exzision des Organs (2 Minuten) konnte nicht erfaßt werden. Der Abfall erfolgt exponentiell. Das Einfügen der Glykogenwerte der einzelnen Proben aus den verschiedenen Lappen in eine Kurve von exponentiellem Verlauf läßt den Schluß auf eine gleichmäßige Glykogenverteilung über die Hundeleber zu.

1. b. Wassergehalt der Hundeleber

Da ein unterschiedlicher Flüssigkeitsgehalt des Lebergewebes die Glykogenwerte verfälschen würde, wurde der Wassergehalt der einzelnen Gewebeproben bestimmt. Der durchschnittliche Wassergehalt von 52 Proben beträgt $68.69 \pm$

1.58 %. Die Abweichung vom Mittelwert ist so gering, daß das Lebergewebe als homogen betrachtet werden kann.

2. Leber in situ

2. a. Verhalten des Leberglykogen unter Nembutalnarkose

Das Hauptinteresse dieser Versuche galt dem Verhalten des Leberglykogen unter Nembutalnarkose. Bei der ersten Probenentnahme (1 Stunde nach Narkosebeginn) zeigt das Leberglykogen Werte zwischen 10 und 55 mMol Glukose/100 gr Leberfeuchtgewicht, welche im Bereich der Norm liegen. Unabhängig von der Höhe des Ausgangswertes fällt die Glykogenmenge kontinuierlich um durchschnittlich 8.14 % pro Stunde ab. Nach 5 Stunden Versuchsdauer ist die Glykogenkonzentration um 32.84 ± 4.41 % abgefallen. Der Glykogenschwund folgt einer Kinetik erster Ordnung. Bei semilogarithmischer Auftragung der Glykogenkonzentrationen gegen die Zeit finden sich für die einzelnen Versuche Gerade, welche zueinander parallel sind. In Abb. 3 und Tab. 2 sind die Ergebnisse von 4 typischen Versuchen dargestellt.

2. b. Verhalten von Blutglukose und Blutmilchsäure

Die Glykogenverminderung in der Leber könnte mit einem Anstieg der Blutglukose und Blutmilchsäure einhergehen. Die Untersuchungen zeigen Glukosewerte zwischen 5.1 und 7.1 mMol/l (Tabelle 3), welche im oberen Bereich der Norm liegen oder gering über die Norm erhöht sind.

Die arterielle Laktatkonzentration liegt mit Werten zwischen 0.8 und 2.1 mMol/l (Tabelle 4) im Bereich der Norm und bleibt während der Versuchsdauer nahezu konstant.

2. c. Kontrolle einer möglicherweise auftretenden Leberzellschädigung

Um zu prüfen, ob durch die Art der Probeentnahme Leberzellschädigungen auftreten, wurden die Enzyme SGOT und SGPT bestimmt. Die in Tabelle 5 aufgeführten Werte liegen bis zu Versuchsende kontinuierlich im oberen Bereich der Norm.

2. d. Kreislaufverhalten

Um das Kreislaufverhalten zu beobachten, wurden der Hämatokrit, welcher Rückschlüsse auf das Blutvolumen erlaubt, der arterielle Mitteldruck sowie gelegentlich die Pulsfrequenz bestimmt. Der Hämatokrit nimmt eine Stunde nach Narkosegabe Werte zwischen 40 und 50 ein (44.5 im Durchschnitt) und steigt in den folgenden 5 Stunden kontinuierlich um 21.4 ± 5.2 % des Ausgangswertes an. Der arterielle Mitteldruck ist mit Werten zwischen 115 und 175 mm Hg eine Stunde nach Narkosegabe gegenüber dem Normwert beim wachen Hund von 100 mm Hg deutlich erhöht und bleibt beim Einzeltier während der Versuchsdauer nahezu konstant.

2. e. Verhalten von Leberglykogen, Blutglukose und arteriellem Mitteldruck unter Nembutalnarkose bei gleichzeitiger Propanololgabe

Um den durch die Versuchsbedingungen möglicherweise erhöhten Sympathikotonus als Ursache für den Glykogenschwund der Leber auszuschließen, wurde der β -Blocker Propanolol gegeben. Wider Erwarten nimmt der Glykogenschwund zu. Innerhalb von 5 Stunden fällt das Leberglykogen um durchschnittlich 66.8 % des Ausgangswertes ab.

(Tabelle 6).

Die Blutglukose fällt kontinuierlich ab, in Versuch P 32 von 7.7 mMol/l auf 7.38 mMol/l und in Versuch P 33 von 7.1 mMol/l auf 5.8 mMol/l innerhalb von 5 Stunden.

Der arterielle Mitteldruck sinkt bei beiden Versuchen gleichmäßig ab. Ausgehend von einem Wert um 170 mm Hg fällt der arterielle Mitteldruck auf Werte um 110 mm Hg ab.

Diskussion

Da diese Versuche innerhalb einer Versuchsreihe unseres Laboratoriums (Kramer et al. 1971) durchgeführt wurden, war der Hund als Versuchstier beizubehalten. Frühere Untersuchungen an der Leber großer Tiere (Abramson und Eggleton 1927, Hines et al. 1928, Lundsgaard et al. 1936) zeigten nur geringen Erfolg, so daß man die weiße Ratte (Cori et al.) als Versuchstier für Experimente dieser Art verwandte. Die Ursache früherer Mißerfolge dürfte neben der Vernachlässigung des Narkoseeinflusses in der Methode zu suchen sein: In der Perfusion des exzidierten Organs und in nicht sofort stillbaren Blutungen bei der Gewebeentnahme am Organ in situ. Gegenüber der Ratte bietet der Hund den Vorzug, fortlaufend an einem Tier in bestimmten Zeitabständen den Glykogengehalt der Leber bestimmen zu können. Von Nachteil ist der notwendige Gebrauch eines Narkotikums.

Die Gewebeentnahme durch Leberbiopsie bei eröffneten Abdomen erlaubt es, jede Probe aus einem unversehrten Lappen zu entnehmen. Dies ist notwendig, da das Glykogen in unmittelbarer Nähe der Einstichstelle einem verstärkten Abfall unterliegt. Hunde mit makroskopisch krank erscheinendem Lebergewebe konnten vom Experiment ausgeschlossen werden. Die Probenentnahme ist rasch durchführbar, so daß der im exzidierten Lebergewebe ablaufende Glykogenschwund konstant und gering ist. Blutungen aus der Leber, welche nach Cori zu einem beträchtlichen Glykogenverlust führen, treten durch die Verwendung des Hochfrequenzkoagu-

lators nicht auf. Das Verhalten der Indikatorenenzyme SGOT und SGPT gibt bis zu Versuchsende keinen Hinweis auf eine Leberzellschädigung. Die Gewebeentnahme durch Leberblindpunktion, welche die Narkotisierung erübrigen würde, läßt es nicht zu, jede Probe aus einem unversehrten Lappen zu entnehmen, sowie Blutungen unmittelbar zu stillen.

Wie Kontrollen mit Glykogenstandard zeigen, erbringen die Glykogenaufspaltung nach der Methode von Pfleiderer sowie die Glukosebestimmung nach der Methode von Bergmeyer und Bernt unter Verwendung des Autoanalyzers zuverlässige Ergebnisse.

Da die Versuche am exzidierten Organ eine gleichmäßige Glykogenverteilung über die Leber erbrachten, ist es möglich, das Verhalten des Leberglykogen am Organ in situ über mehrere Stunden durch wiederholte Probeentnahme zu verfolgen. Es zeigte sich, daß das Leberglykogen während der Dauer des Versuches abfällt, wobei die Ursache dieses Abfalles in mehreren Faktoren zu suchen sein dürfte, vor allem in einem erhöhten Sympathikotonus. Eine direkte Wirkung des Narkotikums, eine Verminderung der Leberdurchblutung und der Glukosebedarf während der Dauer des Versuches sind als Ursache nicht auszuschließen.

Es ist bekannt, daß Narkose und operative Eingriffe, vor allem Laparotomie, eine Stimulierung des Sympathikus mit Katecholämie verursachen. Vorliegende Befunde: erhöhte Blutdruckwerte, Abfall des Leberglykogen, erhöhte Blutglukosewerte und ein niedriger Blutlaktatspiegel lassen eine Noradrenalinwirkung vermuten. Es ist bekannt (Holtz), daß der Hund bei Sympathikuserregung vorwiegend Noradrenalin freisetzt. Die erhöhten Blutdruck-

werte jedenfalls lassen an einer Sympathikuswirkung nicht zweifeln. Die Glykogenolyse erfolgt durch Aktivierung der Adenylzyklase, welche die inaktive Glykogenphosphorylase b in die aktive Form a umwandelt. Neuere Untersuchungen bestätigen die Aussage Coris, daß die Narkosemittel einen depressiven Einfluß auf die Glykogensynthese haben. (Schwarz 1967, Scholz 1969). Man fand bei Untersuchungen an isoliert perfundierten Rattenlebern eine Hemmung der Elektronenübertragung zwischen NADH und dem im Hauptschluß der Atmungskette liegenden Flavoprotein. Daraus resultieren ein gesteigerter Kohlehydratkatabolismus und wahrscheinlich eine Hemmung von NAD-abhängigen Reaktionen der Glukoneogenese. Scholz fand an isoliert perfundierten Rattenlebern eine dosisabhängige, reversible, substratabhängige Hemmung der Atmungskette durch Amytal bei einer Konzentration des Narkosemittels im Perfusat von 0.34 - 0.7 mMol/l. Eine vollständige Hemmung der Glukoneogenese aus Alanin wurde bei einer Konzentration des Narkosemittels von 0.7 mMol/l gefunden. Analog dürfte die Glukoneogenese aus Laktat gehemmt werden. Die Wirkung des Nembutal dürfte jener des Amytal gleichen. Die Nembutalkonzentration in den vorliegenden Versuchen überschreitet den Wert von 0.2 mMol/l im Gesamtkörperwasser mit Sicherheit nicht. Diese Konzentration ergäbe nach Scholz eine Hemmung der Atmungskette von 10 %. Inwieweit jedoch die an isoliert perfundierten Rattenlebern gewonnenen Ergebnisse auf Experimente am intakten Hund übertragen werden dürfen, ist nicht zu entscheiden. Fest steht jedoch, daß Kramer et al. am narkotisierten Hund bei Laktatinfusionen eine Extraktion von 30 % des infundierten Laktat

durch die Leber bei linearem Sauerstoffmehrverbrauch der Leber zeigen konnten. Die Wirkung des Narkosemittels auf die Glukoneogenese unter den vorliegenden Versuchsbedingungen kann daher nicht als sehr wesentlich betrachtet werden. Der Abfall des Leberglykogen unter Nembutalnarkose kann daher nicht mit dem Unterbleiben der Glukoneogenese erklärt werden. Eine direkte Wirkung des Nembutal auf die Glykolyse aber muß angenommen werden, da Schwarz eine **maximale** Glykolyse an isoliert perfundierten Rattenlebern bei einer Konzentration des Narkosemittels, welche die Atmungskette halbmaximal hemmt, zeigen konnte. Im Outflow dieser Versuche wurde hauptsächlich eine Vermehrung der Milchsäure nachgewiesen. Da jedoch in den vorliegenden Versuchen die Blutmilchsäure mit Werten um 1.5 mMol/l während der Versuchsdauer nahezu konstant bleibt, läßt sich die Frage nach der Übertragbarkeit dieses Befundes auf die vorliegenden Versuche nicht entscheiden.

Einen geringeren Einfluß auf den Schwund des Leberglykogen dürften der Glukosebedarf des Versuchstieres während der Dauer des Versuches sowie die von Pichlmayr beschriebene Minderung der Leberdurchblutung um 10 % unter Nembutalnarkose haben.

Der Befund, daß der Abfall des Glykogen unter Nembutalnarkose einer Kinetik erster Ordnung folgt (Abb. 2), läßt sich in die Theorie über die Struktur des Glykogenmoleküls von Whelan eingliedern. Abbildung 4 zeigt die angenommene Bäumchenstruktur des Glykogenmoleküls.

Die häufig hohen Blutdruckwerte zu Beginn der Experimente werden in Übereinstimmung mit der Literatur als sympathikotone Reaktion auf die Nembutalnarkose angesehen. Neuerdings sind jedoch keine Zeichen einer Sympathikotonie (Adrenalinämie) gefunden worden.

Richardson et al. stellten 1956 bei direkter Messung von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma des Hundes unter Nembutalnarkose im Gegensatz zu anderen Narkosemitteln kein Ansteigen von Adrenalin und Noradrenalin fest. 1959 wurde dieses Ergebnis von Hardy et al. an Hunden bestätigt. Eine andere Arbeitsgruppe jedoch (Price et al. 1960) fand stets mit der hypertensiven Reaktion gleichzeitig eine Adrenalinämie. Da in den zuerst genannten Arbeiten keine Blutdruckmessungen angegeben sind, ist man berechtigt, bei erhöhten Blutdruckwerten eine Adrenalinämie anzunehmen.

Die kontinuierliche Hämatokrieterhöhung während des Versuches findet Erklärung in der Beobachtung (Keck et al.), daß unter Nembutalnarkose infolge eines Verlustes von Plasmaproteinen der Hämatokrit innerhalb von 6 Stunden um etwa 15 % steigt. Die in den vorliegenden Versuchen festgestellte Erhöhung des Hämatokrit um durchschnittlich 21 % innerhalb von 6 Stunden ist zusätzlich verursacht durch externen Plasmaverlust infolge des eröffneten Abdomens.

Die Versuche mit Propanololinjektion ergeben in Hinsicht auf den Blutdruck und die Blutglukose eine deutliche Aufhebung der Sympathikuserregung. Das erwartete Konstantbleiben des Leberglykogen oder ein geringerer Abfall konnte nicht dargestellt werden. Vielmehr zeigte sich ein verstärkter Glykogenabfall, der eine Erklärung in der Beobachtung finden dürfte, daß die Darmschlingen beider Versuchstiere nach der Propanololinjektion sehr stark gebläht waren. Durch den gedrosselten Pfortaderdurchfluß dürfte es zu einer Anoxie der Leberzellen gekommen sein.

Zusammenfassung

In Versuchen am Hund unter Nembutalnarkose wird das Verhalten des Leberglykogen durch stündliche Gewebeentnahme aus dem Organ in situ dargestellt.

1. Eine gleichmäßige Glykogenverteilung über die Hundeleber wird am exzidierten Organ gezeigt.
2. Ein neues Verfahren der Leberbiopsie bei eröffneten Abdomen wird beschrieben, das es erlaubt, Gewebe aus allen Leberlappen zu entnehmen, ohne daß es zu Blutungen aus der Leber kommt.
3. In Nembutalnarkose findet sich ein Glykogenabfall von durchschnittlich 8 % / Stunde. Der Abfall folgt einer Kinetik erster Ordnung.
4. Der β -Blocker Propanolol verhindert den Glykogenabfall unter Nembutalnarkose nicht, wahrscheinlich infolge mechanischer Drosselung der Darmdurchblutung.

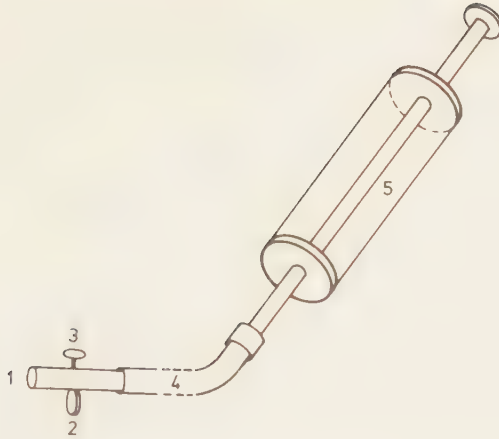


Abb. 1: Entnahmegerät. Stanzmesser von 4 mm Durchmesser (1) mit Führungsring (2); Kabelanschluß zum Hochfrequenzkoagulator (3); PVC-Schlauch (4); 50 ml Spritze (5).

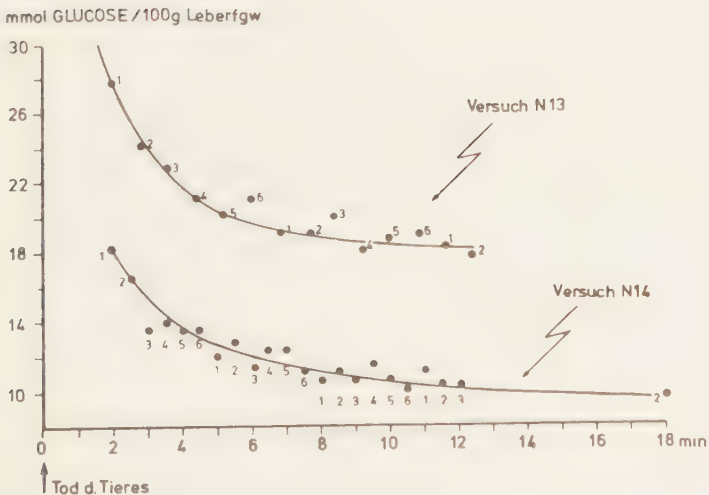


Abb.2: Exponentieller Abfall des Leberglykogen im exzidierten Organ. Die arabischen Ziffern kennzeichnen die verschiedenen Leberlappen.

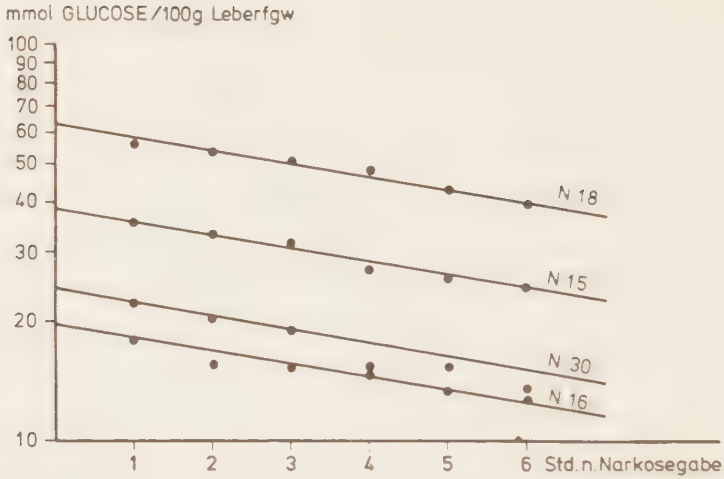


Abb. 3: Abfall des Leberglykogen unter Nembutalnarkose in semilogarithmischer Darstellung. Ergebnisse von 4 typischen Versuchen.

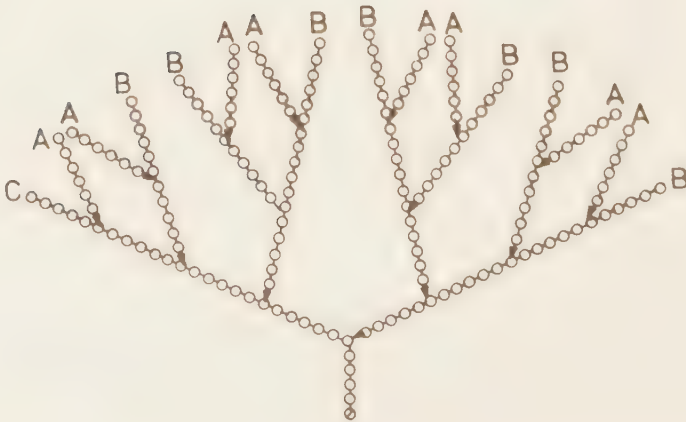


Abb. 4: Schematisierte Darstellung des Glykogenmoleküls als Bäumchen. (nach Whelan)

Tabelle 1: Kontrolle der Glykogenbestimmung. Vergleich von eingewogenen Glykogenstandard aus Kaninchenleber mit den gemessenen Werten.

eingewogene Glykogenmenge in mg	bestimmte Glykogenmenge in mg	Glykogen in %
5	5.1	+ 1.96
10	9.9	- 1.0
15	15.0	$\pm$ 0
20	19.7	- 1.52

Tabelle 2: Glykogenabfall in der Leber in situ unter Nembutal-narkose. Bestimmung des Glykogen als mMol Glukose/100 gr Leberfeuchtgewicht.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6	Stunden nach Narkosegabe mMol Glukose/ 100 gr Leber- feuchtgewicht
N 15	36.02	33.75	32.00	27.55	26.00	23.65	
N 16	18.93	15.78	15.57	15.00	13.43	12.86	
N 18	56.60	53.95	51.58	48.60	43.30	39.75	
N 30	22.63	20.70	19.25	15.40	15.40	13.50	

Tabelle 3: Verhalten der Blutglukose unter Nembutalnarkose

Versuch Nr.	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	Stunden nach Nar- kosebeginn mMol/l
N 15	6.3	7.1	7.1	6.0	5.7	6.1	6.5	6.3	6.2	7.0	6.6	
N 16	6.6	6.1	6.1	6.3	6.5	6.5	6.4	6.4	6.4	6.2	6.1	" "
N 18	6.5	7.0	6.2	6.0	6.4	7.1	7.0	6.6	6.6	6.6	6.9	" "
N 30	5.2	5.2	5.1	5.1	5.4	6.2	6.1	6.0	6.0	6.0	5.8	" "

Tabelle 4: Verhalten der Blutmilchsäure unter Nembutalnarkose

Versuch Nr.	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	Stunden nach Nar- kosebeg. mMol/l
N 15	1.8	1.8	1.8	1.7	1.7	2.1	2.0	2.0	1.7	1.6	1.7	
N 16	1.7	1.7	1.6	1.6	1.7	1.6	1.8	1.8	1.7	1.6	1.6	" "
N 18	1.7	1.5	1.2	0.8	1.0	1.6	1.3	1.0	1.0	1.2	1.1	" "
N 30	1.5	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.5	1.3	" "

Tabelle 5: Verhalten der Indikatorenenzyme SGOT und SGPT

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6 Stunden n. Narkosega- be
N 15 SGOT	13	15	13	18	25	30 mU/ml
SGPT	29	29	31	35	29	25 "
N 16 SGOT	15	15	25	27	27	27 "
SGPT	15	13	13	19	20	13 "
N 18 SGOT	8	12	8	18	18	17 "
SGPT	25	19	17	17	20	22 "
N 30 SGOT	20	11	11	23	27	21
SGPT	12	13	12	23	18	17

Tabelle 6: Glykogenabfall in der Leber in situ unter Nembutal-
narkose und Propanololinjektion. Bestimmung des Glykogen
als mMol Glukose /100 gr Leberfeuchtgewicht.

Versuch Nr.	1	2	3	4	5	6 Stunden n. Narkose- gabe
P 32	44.4	31.9	27.5	28.5	18.0	15.65
P 33	26.0	27.8	22.0	17.0	12.7	8.1

Literatur

- (1) Abramson H.A., M.G. Eggleton and Ph. Eggleton:
The Utilization of intravenous L-Lactat. Glycogen synthesis by the liver. Blood sugar. Oxygen consumption.
J. Biol. Chem. 75, 763, 1927
- (2) Bergmeyer H.K.: Methode of enzymatic analysis.
Academic Press, New York London, 1963
- (3) Brauser B., H. Sies, Th. Bücher: Action of amobarbital on microsomal and mitochondrial respiratory state in perfused rat liver with and without phenobarbital induction.
FEBS Letters, Volume 2, Nr. 3, 170-172, 1969
- (4) Chance B. and G. Hollunder: Inhibition of electron and energy transfer in mitochondria. Effects of amytal, thiopental, rotenone, progesterone and methylene glycol.
J. Biol. Chem. 278, 418-431, 1963
- (5) Cori C.F.: **Mammalian carbohydrate metabolism.**
Physiological Review 11, 143-275, 1931
- (6) Cori C.F., G.T. Cori and K. W. Buchwald: The mechanism of epinephrine action. Changes in blood sugar, lactic acid and blood pressure during continuous intravenous injection of epinephrine.
Amer. J. Physiol. 93, 273-283, 1930
- (7) Cori C.F. and G.T. Cori: Influence of insulin and epinephrine on glycogen formation of the liver.
J. Biol. Chem. LXXXV, 275, 1929
- (8) Fickl, W.J.: Der Einfluß von Metamphetamin und Propanolol einzeln und in Kombination auf den Kohlehydratstoffwechsel der Leber.
Dissertation Erlangen 1970.
- (9) Golden: Contribution a l'etude de l'anesthésie générale par le Nembutal chez les petits carnivores domestique.
Dissertation Paris 1952.
- (10) Hammelberg W., J.H. Sprouse, J.E. Mahaffey, J.A. Richardson: Catechol amine during light and deep anesthesia.
Anesthesiology 21, 297-302, 1960
- (11) J. Himms-Hagen: Sympathetic regulation of metabolism.
Pharmacological Review, Vol. 19, No 3, 1967

- (12) Hines H.M., L.E. Leese, A.L. Barer: Glycogen formation under amytal anesthesia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. XXV, 726, 1928
- (13) Holtz, Palm; Brenzkatechinamine und andere sympathikomimetische Amine.
Reviews of Physiology 58, 1966
- (14) Grevenstück, Laqueur. Glykogengehalt der Leber nach Erfahrungen mit dem Bauchfenster.
Bioch. Ztschr. clx III, 390, 1925
clxx III, 183, 1925
- (15) Hardy J.D., T. Carter and M.D. Turner: Catecholamine metabolism: peripheral plasma levels of epinephrine and norepinephrine during laparotomy under different types of anesthesia in dogs.
Ann. Surg. 150, 666-683, 1959
- (16) Keck S. R. Joppich, W.D. v. Restorff, U. Finsterer, P. Prucksunand, H. Brechtelsbauer, and K. Kramer: Sodium excretion in conscious and anesthetized dogs after large saline infusions.
Pflügers Arch. 341, 51-62, 1973
- (17) Kramer K. und K.E. Schäfer: Der Einfluß des Adrenalin auf den Ruheumsatz des Skelettmuskels. Sitzungsbericht der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. 5. Abhandlung 1939
- (18) Kramer K. G. Driessen and H. Brechtelsbauer: Lactate elimination and O_2 consumption of the liver in narcotized dogs.
Pflügers Arch. 330, 195-205, 1971
- (19) Kennedy B.L. and S. Ellis: Interaction of sympathicomimetic amines and adrenergic blocking agents at receptor site mediating glycogenolysis
Fed. Proc. 22, 449, 1963
- (20) Litwack G. Biochemical actions of hormones.
Academic Press, Vol 2, 1972
- (21) Lundsgaard E., Niels A. Nielsen and S.L. Orskov: The carbohydrate metabolism of the isolated cat liver.
Scand. Arch. f. Phys. 73, 296, 1936
- (22) Meyerhof O. und K. Lohmann.: Über den Unterschied von d- und l Milchsäure für Atmung und Kohlehydratsynthese im Organismus.
Bioch. Ztschr. CLXXI 421, 1926
- (23) Pichlmayr I.: Über den Einfluß verschiedener Narkosearten auf Durchblutung und Funktion der Leber sowie Durchblutung der Hirnrinde.
Habilitationsschrift München 1967

- (24) Price H.L.: General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Review 40, 187, 1960
- (25) Quastle J. J.: Biochemical aspects of narcosis.
Current Res. Anesthesia Analgesia 31, 151, 1952
- (26) Quastle J. H. and A.H.M. Whestley: Narcosis and oxydation of the brain.
Proc. Roy.Soc. (London) B. 112,60, 1932-33
- (27) Richardson J., A.K. Richardson: Plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine during anesthesia.
J. Pharmacol. exp. Ther. 119, 378 - 384, 1957
- (28) Soskin: The blood sugar, its origin, regulation and utilisation.
Phys. Review 21, 140 - 193, 1941
- (29) Stetten W., M.R. Stetten: Glycogen metabolism.
Phys. Review 40, 505 - 535, 1960
- (30) Sayhun M. and G.E. Webster: The influence of arterenol and apinephrine on the distribution of glycogen in rats.
Arch. int. Pharmacodynam. 45, 291-303, 1933
- (31) Scholz, E. Schwarz, Th. Bücher: Barbiturate und energieliefernder Stoffwechsel in der hämoglobinfrei durchströmten Leber der Ratte.
Ztschr. f.klin.Chem. 4. Jahrgang, Heft 4, 179-189, 1966
- (32) Steiner D.F: Mechanism of regulation of hepatic glycogen synthesis.
Nature 204, 1171 - 1173, 1964
- (33) W.J. Whelan: Glycogen metabolism.
Universitetsforlaget Oslo 1968
- (34) F. Schwarz: Barbiturat-Wirkungen auf die hämoglobinfrei perfundierte Rattenleber.
Dissertation München 1967

Lebenslauf

Am 25. November 1945 wurde ich als siebtes Kind des städtischen Angestellten Johann Weigl und seiner Ehefrau Barbara, geb. Hackl, geboren. Mein Vater starb 1945 in amerikanischer Kriegsgefangenschaft, meine Mutter starb 1961 an den Folgen eines Gehirnschlages. In Tirschenreuth besuchte ich die Volksschule von 1951 bis 1956. 1956 bis 1965 besuchte ich das Humanistische Gymnasium: die ersten 6 Klassen im Missionsgymnasium St. Peter zu Tirschenreuth, dann 1 Jahr lang das Gymnasium der Stadt Weiden, in den letzten beiden Schuljahren besuchte ich das Wilhelmsgymnasium zu München, wo ich 1965 das Abitur ablegte. 1965 bis 1967 war ich Soldat. Ich wurde zum Sanitäter ausgebildet und verließ die Bundeswehr als Leutnant der Reserve.

Seit 1967 studiere ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München. Im September 1970 begann ich im Physiologischen Institut bei Herrn Professor Kramer mit der Promotionsarbeit. Im Herbst 1973 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

